



Welke koortswerende strategie is het meest aangewezen bij kinderen?

Referentie

De la Cruz-Mena JE, Veroniki AA, Acosta-Reyes J, et al. Short-term dual therapy or mono therapy with acetaminophen and ibuprofen for fever: a network meta-analysis. *Pediatrics* 2024;154:e2023065390.
DOI: 10.1542/peds.2023-065390

Duiding

Annick Nonneman, pharmacienne, Groupe de travail Développement de Guides de pratique de Première Ligne (WOREL), Centre Académique de Médecine Générale UCLouvain (CAMG).
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is de rol van koortswerende middelen, zoals paracetamol en ibuprofen, in monotherapie, alternerend of gecombineerd, voor de aanpak van koorts bij kinderen tussen 1 en 6 jaar?

Achtergrond

Koorts bij jonge kinderen (tussen 3 maanden tot 5-6 jaar) is een veelvoorkomende reden om de huisarts en zelfs de spoeddienst te raadplegen wegens het ongemak dat met koorts gepaard gaat en de bezorgdheid dat het veroorzaakt bij de ouders (1). Zowel paracetamol als ibuprofen zijn effectieve koortswerende middelen. Wanneer de koorts na toediening echter opnieuw stijgt, neemt de bezorgdheid van ouders vaak toe (2). Minerva analyseerde eerder twee systematische reviews over dit onderwerp. Een review uit 2012, van lage methodologische kwaliteit, vond onvoldoende bewijs voor een duidelijk voordeel van het gelijktijdig of alternerend innemen van paracetamol en ibuprofen ten opzichte van monotherapie voor de aanpak van koorts bij kinderen (3,4). Een robuustere meta-analyse uit 2021, weliswaar gebaseerd op studies van matige tot lage kwaliteit, concludeerde dat ibuprofen effectiever was dan paracetamol om de koorts te verlagen, zowel op korte (<4 uur) als op langere termijn (4 tot 24 uur), bij kinderen jonger dan 2 jaar (5, 6). Geen van beide analyses kon echter uitsluitend geven over de veiligheid van deze middelen in mono- of bitherapie. Voorts tonen verschillende prospectieve cohortstudies aan dat de verlaging van de lichaamstemperatuur na toediening van paracetamol geen voorspellende waarde heeft voor het beloop van een virale of bacteriële infectie, wat de relevantie van het louter behandelen van koorts op zich in vraag stelt (7,8). De vergelijkende werkzaamheid en veiligheid van paracetamol en ibuprofen, in monotherapie of bitherapie (alternerend of gelijktijdig), blijft dus onzeker.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met netwerkmeta-analyse (9).

Geraadpleegde bronnen

- Medline en Embase (Ovid), CENTRAL, Lilacs, vanaf opstartdatum tot 8 oktober 2023
- registers van klinische studies: ClinicalTrials.gov, WHO Clinical Trials Registry Platform
- grijze literatuur via Google Scholar.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - studiedesign: gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's)
 - studies bij kinderen met koorts van vermoedelijke infectieuze oorsprong
 - interventies die men vergeleek: oraal paracetamol en oraal ibuprofen in therapeutische doseringen (paracetamol, 10-15 mg/kg; ibuprofen, 5-10 mg/kg), alleen, gecombineerd (of gelijktijdig) of alternerend toegediend; bij alternerende toediening werd eerst paracetamol toegediend en daarna ibuprofen, na een vooraf vastgesteld tijdsinterval (2 tot 4 uur); men includeerde ook studies die co-interventies (zoals fysieke maatregelen of antibiotica) onderzochten wanneer deze interventies op een vergelijkbare manier in alle groepen werden toegepast
- in totaal includeerde men 31 studies in de netwerkmeta-analyse; 16 studies (53,3%) werden uitgevoerd in hoge-inkomenslanden en 7 (23,3%) werden gefinancierd door een producent van koortswerende middelen; de studies gebruikten oksel-, oor- en rectale thermometers om de lichaamstemperatuur te meten; koorts werd gedefinieerd op basis van een drempelwaarde die tussen de studies varieerde van 37,8 °C tot 38,5 °C.

Bestudeerde populatie

- in totaal includeerde men 5 009 kinderen met een gemiddelde leeftijd tussen 1,4 en 5,9 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - onwelzijn van het kind
 - verdwijnen van koorts
 - percentage kinderen dat gedurende 4 uur en 6 uur koortsvrij is
- secundaire uitkomstmaten:
 - onbehagen bij de zorgprofessional
 - gemiddelde lichaamstemperatuur na vier en zes uur
 - ongewenste gebeurtenissen, variërend van licht (bijvoorbeeld buikklachten, huiduitslag) tot ernstig (d.w.z. gebeurtenissen met nood aan ziekenhuisopname of een specifieke behandeling, zoals acute nierschade, leverstoornissen, anafylaxie of gastro-intestinale bloeding)
- berekening van odds ratio's (OR) en risicoverschillen (RV) voor dichotome variabelen en van gemiddelde verschillen (MD) voor continue variabelen; met 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI); risicoverschillen werden berekend op basis van het baselinerisico van de placebo/controlegroep van geïnccludeerde studies
- paarsgewijze meta-analyses met frequentistisch random-effectsmodel waarbij men het percentage variatie berekende dat aan heterogeniteit kan toegeschreven worden
- random effects netwerkmeta-analyse.

Resultaten

- bij gebrek aan directe vergelijkingen vergeleek men alleen met paracetamol; voor ibuprofen vergeleek men met een lage dosis (5-7,5 mg/kg) en een hoge dosis (7,5-10 mg/kg)
- primaire uitkomstmaten vergeleken met paracetamol:
 - onwelzijn van het kind: voor de 6 studies met deze uitkomstmaat konden de resultaten niet worden gepoold; 5 studies toonden geen verschil tussen de interventies
 - verdwijnen van koorts: geen statistisch significant verschil met combinatietherapie en met ibuprofen aan lage of hoge dosis; geen bewijs voor alternerend gebruik
 - koortsvrij gedurende 4 uur: combinatietherapie meest effectief, gevolgd door alternerend gebruik en hooggedoseerd ibuprofen; combinatietherapie was effectiever dan alternerend gebruik (OR 3,69 met 95% BI van 1,07 tot 2,69); geen bewijs voor laaggedoseerd ibuprofen

- koortsvrij gedurende 6 uur: combinatietherapie en alternerend gebruik effectief; hooggedoseerd ibuprofen niet effectief; geen verschil in effect tussen combinatietherapie en alternerend gebruik; geen bewijs voor laaggedoseerd ibuprofen
- secundaire uitkomstmaten:
 - na 4 en 6 uur verlaagden combinatietherapie, alternerend gebruik en hooggedoseerd ibuprofen de koorts meer dan paracetamol
 - geen enkele behandeling ging gepaard met een toename van milde of ernstige ongewenste effecten versus paracetamol.

Tabel. Schattingen van het absolute effect uitgedrukt als gemiddelde verschil (MD) of risicoverschil (RV) voor: verdwijnen van koorts, aandeel kinderen koortsvrij over 4 en 6 uur, gemiddelde lichaamstemperatuur na 4 en 6 uur, en ernstige en matig ernstige ongewenste effecten.

Uitkomst maat	Interventie versus paracetamol		Geschat absoluut effect uitgedrukt als MD of RV (met 95% BI)	Aantal te behandelen personen (NNT) (95% BI)	Niveau van zekerheid
Primair	Verdwijnen van koorts	Laaggedoseerd ibuprofen	1,91 (-87,26 tot 83,42)		hoog
		Hooggedoseerd ibuprofen	-32,82 minuten (-68,68 tot 3,03)		laag
		Combinatie	-27,58 minuten (-105,02 tot 49,86)		
	Koortsvrij over 4 uur	Combinatie	-0,34 (-0,37 tot -0,26)	3 (4;3)	hoog
		Alternerend	-0,24 (-0,31 tot -0,12)	4 (8;3)	laag
		Hooggedoseerde ibuprofen	-0,12 (-0,19 tot 0,04)	8 (23;5)	
	Koortsvrij over 6 uur	Combinatie	-0,31 (-0,37 tot -0,19)	3 (5;3)	hoog
		Hooggedoseerde ibuprofen	0 (-0,11 tot 0,10)		laag
		Alternerend	-0,30 (-0,39 tot 0,11)	3 (9;3)	
Secundair	Gemiddelde lichaamstemperatuur na 4 uur	Combinatie	-0,72 (-1,07 tot -0,38)		laag
		Alternerend	-0,48 (-0,81 tot -0,14)		
		Hooggedoseerde ibuprofen	-0,28 (-0,45 tot -0,12)		
		Laaggedoseerde ibuprofen	-0,10 (-0,43 tot 0,24)		
	Gemiddelde lichaamstemperatuur na 6 uur	Alternerend	-1,51 (-2,10 tot -0,92)		hoog
		Combinatie	-1,11 (-1,51 tot -0,70)		
		Hooggedoseerde ibuprofen	-0,25 (-0,44 tot -0,06)		
		Laaggedoseerde ibuprofen	0,01 (-0,28 tot 0,31)		
	Ernstige ongewenste effecten	Alternerend	0 (-0,04 tot 0,02)		hoog
		Combinatie	0 (-0,22 tot 0,03)		laag
		Hooggedoseerde ibuprofen	0 (-0,22 tot 0,03)		
		Laaggedoseerde ibuprofen	0 (-0,22 tot 0,03)		
	Matig ernstige ongewenste effecten	Alternerend	0,01 (-0,23 tot 0,10)		laag
		Hooggedoseerde ibuprofen	0,14 (-0,34 tot 0,01)		
		Combinatie	0,04 (-0,22 tot 0,08)		
		Laaggedoseerde ibuprofen	0,14 (-0,34 tot 0,01)		

Besluit van de auteurs

Het is mogelijk dat combinatietherapie superieur is aan enkelvoudige therapie voor de behandeling van koorts bij kinderen. Paracetamol is mogelijk inferieur aan gecombineerde of alternerende behandelingen om kinderen over 4 en 6 uur koortsvrij te houden. Vergeleken met ibuprofen was paracetamol ook inferieur aan ibuprofen alleen over 4 uur, maar niet verschillend over 6 uur.

Financiering van de studie

Geen rechtstreekse financiering van de studie; de auteurs worden vergoed door hun respectieve universiteiten.

Belangenconflicten van auteurs

De auteurs melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze netwerkmeta-analyse vertoont verschillende methodologische sterktes. De auteurs volgden de richtlijnen van PRISMA-NMA bij de rapportering. Het studieprotocol werd vooraf gepubliceerd op PROSPERO. De zoekstrategie werd uitgevoerd in drie databanken, studieregisters en Google Scholar. Vier onderzoekers selecteerden de studies en extraheerden de gegevens onafhankelijk van elkaar. Twee onderzoekers beoordeelden het risico van bias van de geïncludeerde studies met behulp van de RoB2-tool. Alle geïncludeerde studies waren gerandomiseerd en gecontroleerd, wat strookt met een hoog niveau van bewijs. De resultaten van de netwerkmeta-analyse zijn niet uitsluitend gebaseerd op indirecte vergelijkingen. Sommige studies vergeleken een monotherapie met combinatietherapie of met alternerend gebruik. De auteurs beoordeelden de inconsistentie van de netwerkmeta-analyse tussen directe en indirecte resultaten. Ze vonden geen aanwijzingen voor inconsistentie voor de primaire en secundaire uitkomstmaten, wat de robuustheid van de resultaten versterkt. De geïncludeerde studies vertoonden wat klinische heterogeniteit (leeftijd, etiologie, meetmethoden, doseringen), wat de keuze van een random-effectsmodel rechtvaardigt. Door de aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies wat de resultaten voor de primaire uitkomstmaat 'onwelzijn' betreft, was het niet mogelijk om deze resultaten te poolen. Hoewel subgroepanalyses oorspronkelijk gepland waren, werden uiteindelijk alleen sensitiviteitsanalyses en verkennende meta-regressieanalyses uitgevoerd. Er werden geen noemenswaardige verschillen gevonden.

Deze meta-analyse heeft echter ook enkele methodologische tekortkomingen als gevolg van tekortkomingen in de geïncludeerde studies zelf. Van de 31 geïncludeerde studies had er immers slechts één een laag risico van bias, was er voor 8 enige bezorgdheid en werden er 21 beoordeeld als hoog risico van bias.

Beoordeling van de resultaten

Deze systematische review met netwerkmeta-analyses includeerde 31 gerandomiseerde studies met in totaal ongeveer 5 000 kinderen en had voldoende statistische power. Nochtans was het aantal beschikbare studies voor sommige vergelijkingen beperkt, wat de nauwkeurigheid van de schattingen verminderde en resulteerde in soms brede betrouwbaarheidsintervallen en een lage zekerheid van bewijs voor bepaalde uitkomsten (tijd tot het verdwijnen van de koorts, gemiddelde lichaamstemperatuur na 4 en 6 uur, ongewenste gebeurtenissen). Andere resultaten, zoals het percentage kinderen dat koortsvrij is na 4 en 6 uur, waren dan weer gebaseerd op meer precieze en statistisch significante schattingen (smallere betrouwbaarheidsintervallen). De geïncludeerde studies definieerden koorts met een minimumdrempel tussen 37,8°C en 38,5°C. Deze definities komen niet strikt overeen met de drempels die doorgaans in de klinische praktijk gehanteerd worden, namelijk 38°C rectaal als diagnostische drempel voor koorts en een temperatuur boven 38°C als drempel voor therapeutische interventie bij kinderen (10-12). De meest betrouwbare referentiemethode voor het meten van lichaamstemperatuur is de rectale meting met een elektronische thermometer (13,14),

terwijl men in de meeste studies ook oksel- en oorthermometers gebruikte. Hoewel dit aansluit bij de klinische praktijk, kunnen de verschillen in meetmethode een bron van potentiële bias zijn. Bovendien beschouwden de meeste studies temperatuurverlaging als de primaire uitkomstmaat, terwijl Belgische en internationale richtlijnen onwelzijn van het kind centraal stellen bij de beslissing om al dan niet te behandelen (10-12). Deze verschillen beperken dus de overdraagbaarheid en de relevantie van de resultaten van deze meta-analyse voor de Belgische klinische praktijk. De systematische review met netwerkmeta-analyses includeerde studies met co-interventies zoals fysieke maatregelen of antibiotica. De aanwezigheid van deze co-interventies bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten, omdat hierdoor het waargenomen koortswerende effect niet uitsluitend aan de onderzochte behandeling kan toegeschreven worden, wat confounding bias kan introduceren. Tot slot beperkte men zich tot een beoordeling van maximaal 6 uur na toediening, wat een relatief kort interval is om ongewenste effecten te beoordelen die verband kunnen houden met het gebruik van herhaalde doses, zowel in studies met bitherapie als met monotherapie.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De richtlijnen van NICE (Verenigd Koninkrijk, 2021), NHG (Nederland, 2020) en Domus Medica/Kind en Gezin (België, 2024) komen op één essentieel punt overeen: koorts boven 38°C bij kinderen tussen drie maanden en drie jaar (Domus) tot 5 jaar (NICE) moet op zich niet worden behandeld, tenzij ze gepaard gaat met tekenen van onwelzijn of pijn bij het kind (10-12). Paracetamol wordt systematisch als voorkeursbehandeling aanbevolen, maar Britse en Nederlandse aanbevelingen vernoemen ook ibuprofen louter als alternatief mits aandacht voor specifieke voorzorgsmaatregelen: alleen bij kinderen ouder dan drie maanden (volgens het NHG), vermijden van gelijktijdige inname, alternerend gebruik uitsluitend bij aanhoudend onwelzijn tussen de doses in (volgens NICE).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met netwerkmeta-analyses van goede methodologische kwaliteit levert waardevolle informatie over de relatieve werkzaamheid van koortswerende middelen in mono- en bitherapie. De resultaten suggereren dat combinatietherapie of alternerend gebruik resulteren in een snellere en langere koortsdaling dan paracetamol alleen, met een vergelijkbaar veiligheidsprofiel op korte termijn. De geïnccludeerde studies vertonen echter een aanzienlijk risico van bias, gebruiken uiteenlopende definities van koorts die niet altijd stroken met de klinische praktijk. Ook een niet-uniforme temperatuurmeting en de aanwezigheid van co-interventies kunnen tot bias leiden. In tegenstelling tot de huidige aanbevelingen zijn de uitkomstmaten voornamelijk gebaseerd op de lichaamstemperatuur en niet op het onwelzijn van het kind. Daarnaast beperkt de evaluatie zich meestal tot slechts 4 - 6 uur na toediening, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid bij herhaald gebruik. Verdere studies zijn daarom nodig om bij gelijktijdige of alternerende toediening zowel de veiligheid als de impact op koortsgerelateerd ongemak te beoordelen.

Referenties

1. Betz MG, Grunfeld AF. Fever phobia in the emergency department: a survey of children's caregivers. *Eur J Emerg Med* 2006;13:129-33. DOI: 10.1097/01.mej.0000194401.15335.c7
2. Narayan K, Cooper S, Morphet J, Innes K. Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: a systematic literature review. *J Paediatr Child Health* 2017;53:800-7. DOI: 10.1111/jpc.13507
3. Vanwelde C. Koorts bij kinderen: paracetamol en/of ibuprofen? *Minerva* 2012;11(4):49-50.
4. Purssell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch Dis Child* 2011;96:1175-9. DOI : 10.1136/archdischild-2011-300424

5. Kamdem MM, De Jonghe M, Saubry MI. Ibuprofen of paracetamol tegen koorts en pijn bij kinderen jonger dan 2 jaar? Minerva Duiding 15/11/2021.
6. Tan E, Braithwaite I, McKinlay CJD, Dalziel SR. Comparison of acetaminophen (paracetamol) with ibuprofen for treatment of fever or pain in children younger than 2 years: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2020;3:e2022398. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22398
7. Baker MD, Fosarelli PD, Carpenter RO. Childhood fever: correlation of diagnosis with temperature response to acetaminophen. Pediatrics 1987;80:315-8.
8. Richardson AC, Roghmann KJ, White KC. Use of clinical observation scales following antipyretic therapy to predict serious illness in febrile children. Am J Dis Child 1990;144:435-9. DOI: 10.1001/archpedi.1990.02150280065024
9. De la Cruz-Mena JE, Veroniki AA, Acosta-Reyes J, et al. Short-term dual therapy or mono therapy with acetaminophen and ibuprofen for fever: a network meta-analysis. Pediatrics 2024;154:e2023065390. DOI: 10.1542/peds.2023-065390
10. National Institute for Health and Care Excellence. Fever in under 5s: assessment and initial management. NICE Guideline [NG143]. Published 2019. Updated 2021. Accessed 29/09/2025.
11. de Bont EG, Didden-Jansen M, Elshout G, et al. Kinderen met koorts. NHG-Standaard. (M29). Published: november 2025.
12. Koorts bij kinderen: richtlijn. Kind en Gezin, Domus Medica 2024. (Accessed 29/09/2025).
13. Poelman, T. Zijn perifere thermometers accuraat genoeg om de lichaamstemperatuur te meten? Minerva Duiding 18/05/2016.
14. Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, et al. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2015;163:768-77. DOI: 10.7326/M15-1150